

#2

PCT/JP03/14625

08.12.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

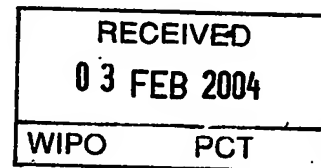
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年11月19日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-335607
[ST. 10/C]: [JP2002-335607]

出 願 人
Applicant(s): 積水化学工業株式会社

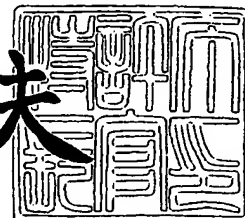


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 02P01460

【提出日】 平成14年11月19日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 33/48

【発明者】

【住所又は居所】 山口県新南陽市開成町 4 5 6 0 積水化学工業株式会社
内

【氏名】 戸川 勝也

【発明者】

【住所又は居所】 山口県新南陽市開成町 4 5 6 0 積水化学工業株式会社
内

【氏名】 五十川 浩信

【特許出願人】

【識別番号】 000002174

【氏名又は名称】 積水化学工業株式会社

【代表者】 大久保 尚武

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005083

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血漿もしくは血清分離膜、血漿もしくは血清分離膜を用いたフィルター装置及び血漿もしくは血清分離法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 血液から血漿もしくは血清を分離するための膜であって、膜の一方面から他方面に貫通する複数の貫通孔が設けられていることを特徴とする、血漿もしくは血清分離膜。

【請求項2】 前記貫通孔の径が $0.05 \sim 2.0 \mu\text{m}$ である、請求項1に記載の血漿もしくは血清分離膜。

【請求項3】 血球よりも血漿を速く移動させるフィルター部材と、該フィルター部材の後段に直列に接続された請求項1または2に記載の血漿もしくは血清分離膜とを備えることを特徴とする、フィルター装置。

【請求項4】 一端に開口を有する容器本体と、前記容器本体の開口に液密的に固定された筒状部材と、前記筒状部材内に配置されており、血球よりも血漿を速く移動させるフィルター部材と、前記筒状部材内において前記フィルター部材の下方に直列に接続された請求項1または2に記載の血漿もしくは血清分離膜とを備える、フィルター装置。

【請求項5】 請求項1または2に記載の血漿もしくは血清分離膜を用いて、血液から血漿もしくは血清成分を分離することを特徴とする、血漿もしくは血清分離法。

【請求項6】 60 kPa 以下の圧力を作用させて血漿もしくは血清を分離する、請求項5に記載の血漿もしくは血清分離法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血球成分を含む血液から血漿もしくは血清成分を分離するために用いられる血漿もしくは血清分離膜に関し、より詳細には、赤血球の破壊を生じさせることなく、血漿もしくは血清成分を分離することを可能とする血漿もしくは血清分離膜、フィルター装置及び血漿もしくは血清成分分離法に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、血液から血球成分を除去し、臨床検査に必要な血清もしくは血漿を得るために様々な分離膜が提案されてきている。

【0003】

例えば、下記の特許文献1には、直径0.05～1 μ mの細孔を有し、外面開口率が40%以下であり、内面開口率が60%以上の中空繊維を用いて、血液から血漿を採取する方法が開示されている。

【0004】

また、下記の特許文献2には、平均直径0.2～0.5 μ m及び密度0.1～0.5 g/cm³の繊維層により血漿もしくは血清を分離する方法が提案されている。

【0005】

他方、下記の特許文献3には、高分子極細繊維集合体または多孔質ポリマーを用いて、血球成分と血漿もしくは血清成分との移動速度差により分離を行う方法が開示されている。ここでは、繊維表面に親水性ポリマーが固定化されており、該親水性ポリマーが血漿もしくは血清分離後に膨潤し、フィルターを閉塞することによりろ過が自動停止される。

【0006】

【特許文献1】

特公平2-23831号

【特許文献2】

特公平6-64054号

【特許文献3】

特開平11-285607号

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記特許文献1に記載の方法では、中空繊維を用いているため、ディスポーザブル製品を構成した場合、コストが高かつき、経済的でないとい

う問題があった。

【0008】

また、上記特許文献2に記載の方法では、血漿もしくは血清を分離し得るものの、ろ過速度が遅かった。また、ろ過速度を高めるために圧力を加えた場合には、血球が破壊し、溶血したり、あるいは赤血球が漏れ出し分離した血漿もしくは血清に混入することがあった。

【0009】

特許文献3に記載の方法では、ヘマトクリットや粘度などが異なる血液では、ろ過速度が変化するため、血漿もしくは血清のろ過が終了した時点で常にろ過を確実に停止させることはできなかった。

【0010】

本発明の目的は、上述した従来技術の現状に鑑み、赤血球の破壊を引き起こすことなく、血液から血漿もしくは血清成分を確実にかつ速やかに分離することを可能とする血漿もしくは血清分離膜、該血漿もしくは血清分離膜を用いたフィルター装置及び血漿もしくは血清分離法を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本願発明者らは、血液から血漿もしくは血清成分と血球成分とを分離するために種々検討した結果、特定の構造の孔を有する分離膜を用いれば、溶血を引き起こすことなく血球と血漿もしくは血清成分とを分離し得ることを見出し、本発明をなすに至った。

【0012】

本発明の血漿もしくは血清分離膜は、血液から血漿もしくは血清を分離するための膜であり、膜の一方面から他方面に貫通する複数の貫通孔が設けられていることを特徴とする。本発明のより特定の局面では、上記貫通孔の径は、0.05～2.0 μm の範囲とされる。

【0013】

また、本発明に係るフィルター装置は、血球よりも血漿を速く移動させるフィルター部材と、該フィルター部材の後段に直列に接続された本発明の血漿もしくは

は血清分離膜とを備えることを特徴とする。

【0014】

本発明に係るフィルター装置の別の広い局面では、一端に開口を有する容器本体と、前記容器本体の開口に液密的に、好ましくは気密的に固定された筒状部材と、前記筒状部材内に配置されており、血球よりも血漿を速く移動させるフィルター部材と、前記筒状部材内において前記フィルター部材の下方に直列に接続された本発明に従って構成された血漿もしくは血清分離膜とを備える、フィルター装置が提供される。

【0015】

本発明に係る血漿もしくは血清分離方法は、本発明に従って構成された上記血漿もしくは血清分離膜を用いて、血液から血漿もしくは血清成分を分離することを特徴とする。

【0016】

好ましくは、上記分離に際し、60kPa以下の圧力を作用させて血漿もしくは血清が分離される。

以下、本発明の詳細を説明する。

【0017】

本発明で用いられる血漿もしくは血清分離膜は、膜の一方の面から他方の面に貫通する複数の貫通孔を有することを特徴とする。貫通孔の開口部平面形状及び貫通孔の横断面形状は特に限定されないが、鋭い角を有する形状は好ましくない。従って、貫通孔の開口部の平面形状及び横断面形状は円または楕円などの曲線状の形状が好ましい。

【0018】

また、貫通孔の延びる方向に沿う縦断面形状についても特に限定されず、該縦断面において内壁は直線状または曲線状であってもよい。さらに、貫通孔の延びる方向は膜表面に直交する方向であってもよく、あるいは該直交方向から傾いた方向であってもよい。また、貫通孔の縦断面は切断円錐台状であってもよい。

【0019】

さらに、上記貫通孔の形成方法についても特に限定されず、成膜後に、イオン

ビーム照射などのエネルギー線の照射、あるいはアルカリ浸食などの化学処理による方法などを挙げることができる。すなわち、本発明に係る血漿もしくは血清分離膜では、成膜後に、上記のような適宜の手段により一方向から他方向に貫通している貫通孔が形成される。

【0020】

上記貫通孔の径は、 $0.05 \sim 2.0 \mu\text{m}$ の範囲が望ましい。 $0.05 \mu\text{m}$ 未満では、血液中のタンパク質や脂質などが目詰まりしやすくなることがあり、 $2.0 \mu\text{m}$ より大きいと、赤血球がその変形能により容易に膜を通過することがある。より好ましくは、 $0.1 \sim 1.5 \mu\text{m}$ である。

【0021】

上記血漿もしくは血清分離膜の材質は特に限定されず、合成高分子または天然高分子のいずれからなる膜を用いてもよい。

本発明において分離作業の対象となる血液は全血でもよく、希釈された血液試料であってもよい。また、血液は人の血液に限定されず、動物の血液であってもよい。さらに、血液は、新鮮血であってもよく、ヘパリン、エチレンジアミン四酢酸塩またはクエン酸などの抗凝固剤が添加された血液であってもよい。

【0022】

上記血漿もしくは血清分離膜を用いて、血液から、血球成分と、血漿もしくは血清とを分離するに際しては、膜の一方向に血液が供給され、ろ過により上記分離が果たされる。ろ過に際しての血液の流れ方向とろ過の方向は任意に選択することができる。もっとも、全血から血漿もしくは血清と血球成分とを分離する場合には、血液の流れ方向とろ過方向とを異ならせることが好ましく、両方向を直交する方向とすることがより望ましい。これらの方向を異ならせることにより、分離効率が高められる。

【0023】

また、血液の流れ方向とろ過方向とが同一方向の場合には、貫通孔において目詰まりを起こすことがある。もっとも、希釈された血液から血球を分離する場合には、目詰まりが生じ難いため、血液の流れ方向とろ過方向を同一とした場合でも、目詰まりを引き起こすことなく確実に分離を行うことができる。

【0024】

上記分離作業に際しては、赤血球が目詰まりすることにより、ろ過が終了する。この場合、過大な圧力を加えると、溶血を引き起こすおそれがある。しかしながら、通常の孔を有する分離膜では、僅かな圧力を加えた場合でも溶血が生じるのに対し、本発明に係る血漿もしくは血清分離膜を用いた場合には、より大きな圧力を加えた場合であっても溶血が生じ難い。すなわち、60kPa以下の圧力を加えてろ過したとしても、溶血が生じ難い。これは、血漿もしくは血球分離膜の形状が貫通孔であるため、赤血球に対するダメージが小さくなるからである。

【0025】

60kPaよりも大きな圧力を加えた場合には、赤血球が徐々に破壊されることがある。従って、好ましくは、60kPa以下の圧力を加えることが望ましく、それによって得られた血漿もしくは血清を用いて正確な検査値を得ることができる。

【0026】

本発明に係るフィルター装置では、上記血漿もしくは血清分離膜の前段に、血球よりも血漿を速く移動させるフィルター部材が直列に接続されている。血液凝固していない血液が供給されると、まず血液が該フィルター部材を通過するが、その際に血漿が速やかに血漿もしくは血清分離膜側に向かって移動し、本発明の血漿もしくは血清分離膜において血漿が速やかに血漿もしくは血清分離膜を通過する。従って、血球と血漿とを効率良く分離することができる。このフィルター装置においては、血漿がろ過された後、赤血球が血漿もしくは血清分離膜の貫通孔を閉鎖した時点でろ過が終了される。

【0027】

上記血球よりも血漿を速く移動させる性質のフィルター部材については、特に限定されないが、例えば細い繊維径を有する合成高分子もしくはガラスからなる繊維または多孔性高分子などを用いることができる。もっとも、血液中の測定成分を吸着してしまう場合には、フィルター部材を構成する材料を表面処理しておくことが望ましい。表面処理剤としては、特に限定されないが、ポリエーテル系もしくはシリコン系などの潤滑剤、ポリビニルアルコールやポリビニルピロリ

ドンなどの親水性高分子類もしくは天然の親水性高分子類、または高分子界面活性剤などを用いることができる。

【0028】

上記フィルター部材が合成高分子またはガラスからなる繊維の場合、平均繊維径は0.2～5.0 μm の範囲が好ましい。0.2 μm 未満では溶血が生じやすくなり、5.0 μm を超えると、血球と血漿もしくは血清とを分離するために繊維を高密度に充填する必要がある、またフィルター部材の量が多くなるため、コストが高くなることがある。より好ましくは、繊維径は0.5～3.0 μm の範囲とされる。

【0029】

本発明に係るフィルター装置のある特定の局面では、一端に開口を有する容器本体と、容器本体の開口に液密的に取り付けられた筒状部材とが備えられ、筒状部材内に、血球よりも血漿もしくは血清を速く移動させるフィルター部材と、フィルター部材の下方に直列に接続された上記血漿もしくは血清分離膜とが備えられる。このようなフィルター装置の一例を、図1～図3に示す。

【0030】

図1に示すフィルター装置1は、上端に開口2aを有する容器本体2と、容器本体2の開口2aに気密的に挿入された筒状部材3とを有する。容器本体2は、例えば採血管や試験管などにより構成することができ、該容器本体2を構成する材料としては、合成樹脂やガラスなどを適宜用いることができる。筒状部材3についても、合成樹脂またはプラスチックなどの適宜の材料により構成され得る。筒状部材3の下端の外周面には雄ねじが形成されており、他方、容器本体2の開口近傍内周面には、雌ねじが形成されており、上記雌ねじと雄ねじとにより筒状部材3が容器本体2に押し込まれて固定される。この雌ねじと雄ねじの螺合部分を気密シール性を有するように構成することにより、筒状部材3の外周面が容器本体2の内周面に気密的に固定される。

【0031】

筒状部材3内には、上方にフィルター部材4が収納されており、フィルター部材4の下方に、すなわちフィルター部材4の後段に直列に血漿もしくは血清分離

膜 5 が配置されている。血漿もしくは血清分離膜 5 の外周縁は筒状部材 3 の内周縁に密着している。また、フィルター部材 4 の上方では筒状部材 3 の上端開口に栓体 6 が取り付けられており、それによって筒状部材 3 の上端開口が密栓されている。

【0032】

上記容器本体 2 内を減圧することにより、筒状部材 3 内に採集された血液がろ過され、それによって本発明に従って血球成分と、血漿もしくは血清とを分離することができる。

【0033】

図 2 に示すフィルター装置 7 では、ゴム弾性を有するリング状シール部材 8 を用いて筒状部材 9 が容器本体 2 に気密的に固定されている。筒状部材 9 では、フィルター部材 4 及び血漿もしくは血清分離膜 5 が挿入されている部分よりも下方において段差 9 a を介して小径部 9 b が連ねられている。この段差 9 a が容器本体 2 の上端 2 b に対向されており、段差 9 a と上端 2 b との間にオーリングなどからなるリング状シール部材 8 が配置されている。他方、筒状部材 9 の小径部 9 b の径は、容器本体 2 の開口 2 a に圧入され得る大きさとされている。従って、筒状部材 9 を容器本体 2 に圧入し、段差 9 a と容器本体 2 の上端 2 b との間のリング状シール部材 8 を圧縮するようにして、筒状部材 9 の外周面を容器本体 2 の内周面に対して気密的に固定することができる。筒状部材 9 の小径部 9 b よりも径の大きな大径部 9 c 内には、フィルター部材 4 及び血漿もしくは血清分離膜 5 が配置されている。また、筒状部材 9 の上端は栓体 6 により密栓されている。

【0034】

図 3 に示すフィルター装置 10 では、容器本体 2 内に筒状部材 3 が挿入されており、栓体 11 により容器本体 2 に対して気密的に固定されている。すなわち、栓体 11 は、把持部 11 a と、把持部 11 a よりも径の小さな中間部 11 b と、中間部 11 b よりもさらに径の小さな小径部 11 c とを有する。栓体 11 は、合成ゴムや天然ゴムなどのゴム弾性を有する材料で構成されている。小径部 11 c は、筒状部材 3 の上端開口に圧入され得る径とされている。また、中間部 11 b は、容器本体 2 に圧入される径とされている。把持部 11 a は容器本体 2 の外径

よりも大きな径を有するように構成されている。

【0035】

従って、図3に示されているように、小径部11cを筒状部材3に圧入し、さらに中間部11bを容器本体2の開口2aから容器本体2に圧入することにより、筒状部材3が容器本体2内において固定的に配置されている。

【0036】

図1～図3に示したフィルター装置1, 7, 10から明らかなように、本発明における上記フィルター装置は、様々な構造を有するように構成され得る。なお、容器本体及び筒状部材等の形状については図示のものに限定されるものではない。

【0037】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の具体的な実施例を説明することにより本発明を明らかにする。なお、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0038】

(実施例1)

膜厚10 μ mのポリカーボネート製分離膜（ミリポア社製、品番：GTTP04700、孔径0.2 μ mの横断面形状が円形の多数の貫通孔を有する分離膜）を用意した。上記分離膜を直径13mmに切断し、市販のフィルターカートリッジ（ミリポア社製、品名：スフィネクスフィルターホルダー S×0130000）にセットした。

【0039】

(実施例2)

貫通孔の径を0.6 μ mに変更したことを除いては、実施例1と同様にして評価サンプルを用意した。

【0040】

(実施例3)

貫通孔の径を2.0 μ mに変更したことを除いては、実施例1と同様にして評価サンプルを用意した。

【0041】

(実施例4)

内径14.5mmの10mL用シリンジ(JMS社製、材質:ポリプロピレン)内に孔径0.2 μ mの多数の貫通孔を有する実施例1で用いたポリカーボネート製分離膜をセットし、さらに該分離膜上に平均繊維径1.8 μ mのポリエステル繊維1.0gを充填し、4.0cm³の体積に圧縮してフィルター部材を構成した。このようにして用意されたシリンジを評価用サンプルとした。

【0042】

(実施例5)

貫通孔の径を0.8 μ mに変更したことを除いては、実施例4と同様にして評価用サンプルを得た。

【0043】

(比較例1)

孔径0.22 μ mの連続通気孔を多数有するポリビニリデンジフルオライド製分離膜(ミリポア社製、品名:デュラポア、膜厚125 μ m)を直径13mmにカットし、実施例1と同様にして、フィルターカートリッジにセットし、評価用サンプルを得た。

【0044】

(比較例2)

孔径を0.65 μ mとした変更したことを除いては、比較例1と同様にして評価用サンプルを得た。

【0045】

(比較例3)

孔径を3.0 μ mに変更したことを除いては、実施例1と同様にして評価用サンプルを得た。

【0046】

(比較例4)

内径14.5mmの10mL用シリンジ(JMS社製、材質:ポリプロピレン)に孔径0.22 μ mの連続通気孔を有する比較例1で用いた分離膜をセットし

、さらに平均繊維径 $1.8 \mu\text{m}$ のポリエステル繊維 1.0 g を充填し、 4.0 cm^3 の体積に圧縮されたフィルター部材を分離膜上にセットし、評価用サンプルとした。

【0047】

(比較例 5)

比較例 3 で用いた孔径 $3.0 \mu\text{m}$ の貫通孔を有する分離膜を用いたことを除いては、実施例 4 と同様にして評価用サンプルを得た。

【0048】

〔実験例 1〕

実施例 1～3 及び比較例 1～3 の各評価用サンプルを用いた。ヘマトクリットが 10% の希釈血液 $100 \mu\text{L}$ を用いて、下記の表 1 に示す圧力をかけてろ過を行った。得られた血漿の状態を、上記希釈血液を遠心分離 ($3000 \text{ rpm} \times 10$ 分の遠心分離) して得られた血漿と比較し、溶血の有無を確認した。

【0049】

結果を下記の表 1 に示す。

【0050】

【表 1】

	孔形状	孔径	ろ過圧力	血漿の分離状態
実施例 1	貫通孔	$0.2 \mu\text{m}$	60 kPa	溶血なし
実施例 2	貫通孔	$0.6 \mu\text{m}$	60 kPa	溶血なし
実施例 3	貫通孔	$2.0 \mu\text{m}$	20 kPa	溶血なし
比較例 1	連続通気孔	$0.22 \mu\text{m}$	60 kPa	溶血した
	連続通気孔	$0.22 \mu\text{m}$	20 kPa	溶血した
比較例 2	連続通気孔	$0.65 \mu\text{m}$	20 kPa	溶血した
比較例 3	貫通孔	$3.0 \mu\text{m}$	20 kPa	赤血球が漏れ出していた

【0051】

〔実験例 2〕

実施例 4, 5 及び比較例 4, 5 の評価用サンプルを用い、ヘマトクリット 46.7% のヒト血液 4 mL を供給し、下記の表 2 に示す圧力でろ過を行った。このようにして得られた血漿を、遠心分離 ($3000 \text{ rpm} \times 10$ 分) により同じ血液から得られた血漿と比較し、溶血の有無を目視により確認した。結果を下記の

表 2 に示す。

【0052】

【表 2】

	孔形状	孔径	ろ過圧力	血漿の分離状態
実施例 4	貫通孔	0.2 μm	60 kPa	溶血なし
実施例 5	貫通孔	0.8 μm	60 kPa	溶血なし
比較例 4	連続通気孔	0.65 μm	20 kPa	溶血した
比較例 5	貫通孔	3.0 μm	20 kPa	赤血球が漏れ出していた

【0053】

【発明の効果】

本発明に係る血漿もしくは血清分離膜では、膜の一方面から他方面に貫通する複数の貫通孔が設けられているため、赤血球の溶血を引き起こすことなく血漿もしくは血清を血液から容易にかつ確実に分離することができる。特に、60 kPa 以下の圧力を加えた場合であっても、赤血球の破壊を引き起こすことなく、血漿もしくは血清を確実に分離することができる。従って、血漿もしくは血清分離作業の効率を高めることも可能となる。

【0054】

本発明に係るフィルター装置は、本発明に従って構成された血漿もしくは血清分離膜の前段に血漿を速く移動させるフィルター部材を備えるため、血液からまず血漿が血漿もしくは血清分離膜側に速やかに移動するため、分離作業の効率をより一層高めることができる。加えて、ヘマトクリット値が高い全血試料を用いた場合であっても、上記フィルター部材において血漿が速やかに移動されるため、血漿の分離を確実にかつ速やかに行うことができる。

【0055】

加えて、遠心分離を不用とすることができるため、本発明に係る血漿もしくは血清分離膜あるいはフィルター装置を用いることにより、検体を迅速に得ることができるので、本発明は緊急を要する検査に極めて有用である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明のフィルター装置の一構造例を示す縦断面図。

【図 2】

本発明に係るフィルター装置の他の構造例を示す縦断面図。

【図 3】

本発明に係るフィルター装置のさらに他の構造例を示す縦断面図。

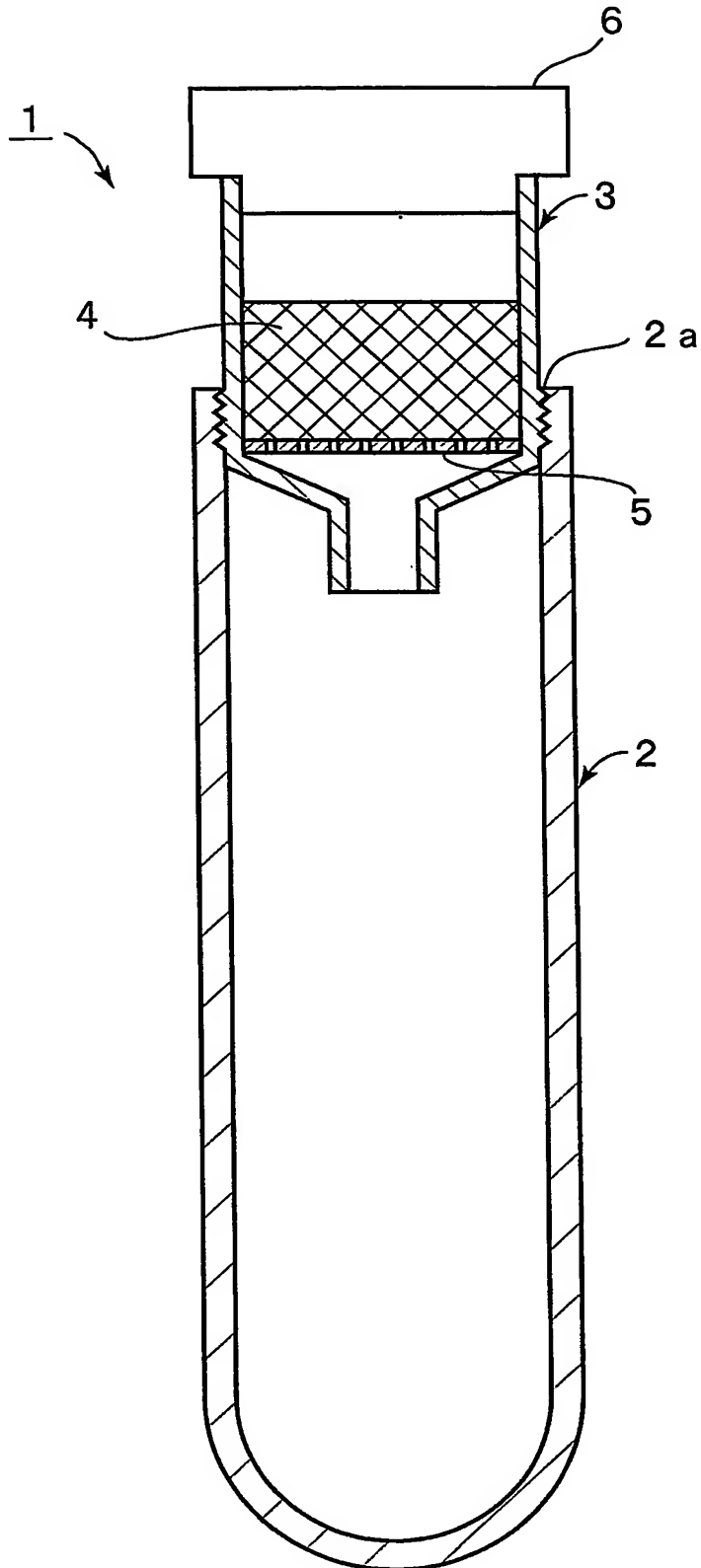
【符号の説明】

- 1…フィルター装置
- 2…容器本体
- 2 a…開口
- 2 b…上端
- 3…筒状部材
- 4…フィルター部材
- 5…分離膜
- 6…栓体
- 7…フィルター装置
- 8…シール部材
- 9…筒状部材
- 9 a…段差
- 9 b…小径部
- 9 c…大径部
- 1 0…フィルター装置
- 1 1…栓体
- 1 1 a…把持部
- 1 1 b…把持部
- 1 1 c…小径部

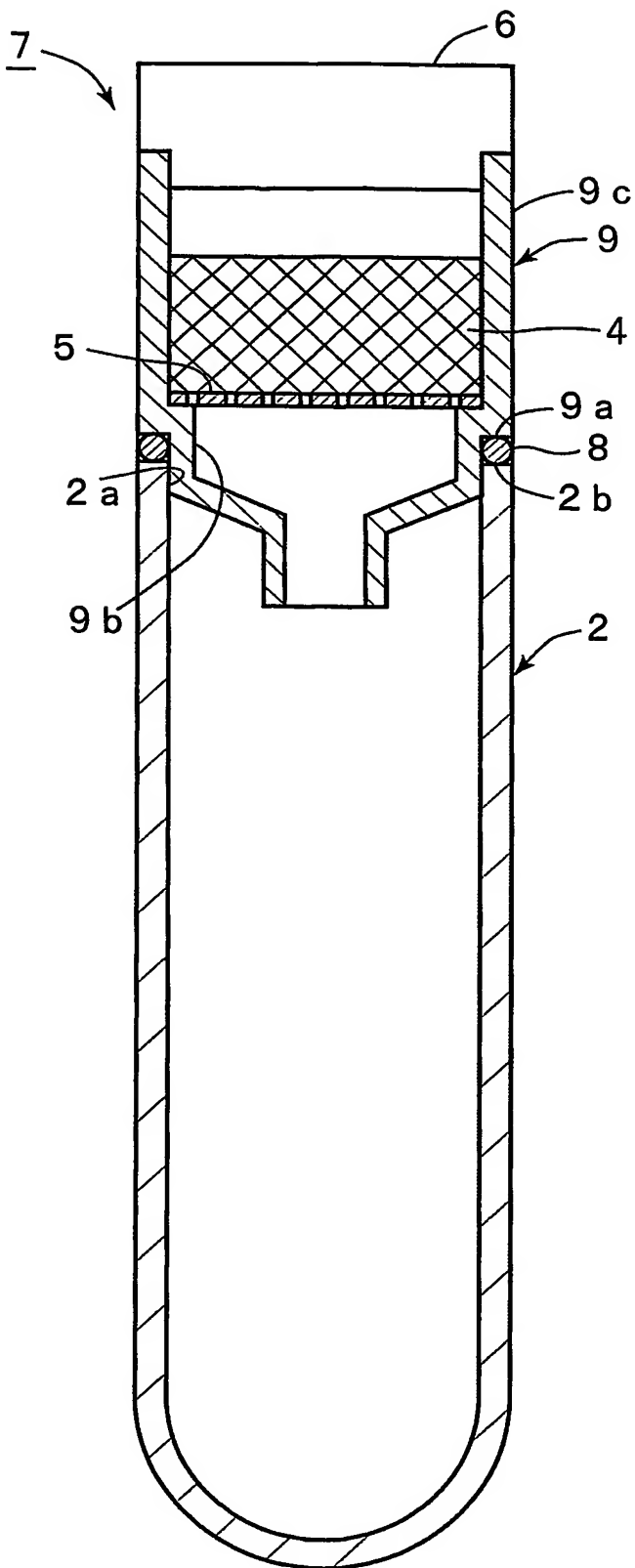
【書類名】

図面

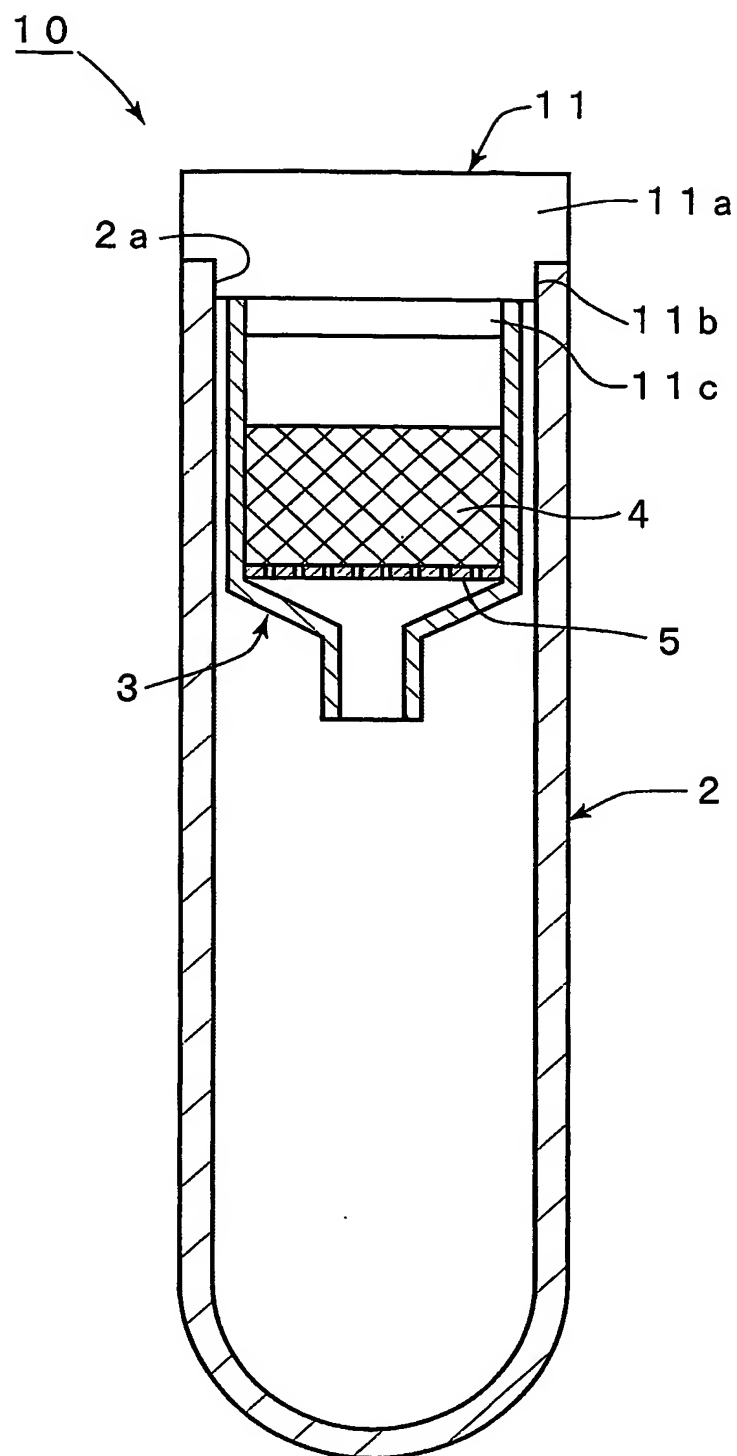
【図 1】



【図 2】



【図3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 遠心分離を省略することができ、赤血球の破壊による溶血を引き起こすことなく、血液から血漿もしくは血清を容易にかつ速やかに分離することを可能とする血漿もしくは血清分離膜及び血漿もしくは血清分離膜を用いたフィルター装置を提供する。

【解決手段】 血液から血漿もしくは血清を分離するための膜であり、膜の一方面から他方面に貫通する複数の貫通孔が設けられている血漿もしくは血清分離膜、並びに血球よりも血漿を速やかに移動させるフィルター部材4と、フィルター部材4の後段に直列に接続されている血漿もしくは血清分離膜5とを備えるフィルター装置1。

【選択図】 図1

特願 2 0 0 2 - 3 3 5 6 0 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 1 7 4]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号

氏 名

積水化学工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.